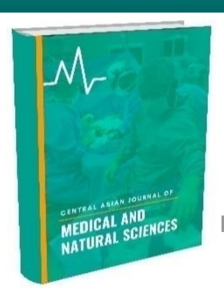
CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES



Volume: 03 Issue: 04 | Jul- Aug 2022 ISSN: 2660-4159

http://cajmns.centralasianstudies.org

Лекарственное Поражение Печени И Применение Гепатопротекторов При Этой Патологии

1. **Аликулова Мухаббат Манноновна**

Received 2nd Jun 2022,
Accepted 3rd Jul 2022,
Online 22th Aug 2022

[1] Каршинский государственный университет

Аннотация: В статье представлены сведения об основных препаратах, вызывающих нежелательные гепатотоксичные эффекты, механизмах развития лекарственных поражений и морфологических изменениях печени. Приведены принципы диагностики и лечения лекарственных поражений печени. Даны характеристики основных групп препаратов, использующихся для их коррекции.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, гепатотоксичность, гепатопротекторы.

ВВЕДЕНИЕ

В течение всего своего существования человек был подвержен различным заболеваниям. По мере развития цивилизации росло и число болезней вследствие многообразных причин и, следовательно, увеличивалась потребность в лекарствах. Вот уже на протяжении более 2,5 тыс. лет весь потенциал человеческих знаний направлен на борьбу с меняющимися болезнями. Это привело к созданию тысяч лекарственных форм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Еще в начале XX в. многие выдающиеся ученые увидели не только положительные, но и отрицательные стороны научно- технического прогресса в медицине. В 1901 г. Е.А. Аркин ввел термин «лекарственная болезнь». В 1902 г. Рише и Портье впервые употребили термин «анафилаксия», а Пирке в 1906 г.– термин «аллергия». В первой половине прошлого века сформировалось понятие «побочное действие лекарствен- ных средств». Большой вклад в изучение лекарственной болезни внес Е.М. Тареев. В 1954 г. он выступил с докладом «Лекарственная болезнь, аналог сывороточной болезни». На лекциях он также считал необходимым сказать студентам горькую правду: «Чтобы лечиться в наш век, нужно иметь хорошее здоровье». В 1968 г. состоялся первый международный симпозиум по побочному действию лекарств и приня- тие первой классификации.

Результатом этой работы стало включение в международ- ную классификацию болезней (МКБ-10) различных патологических состояний, вызванных ЛП.

Разнообразие клинических форм лекарственной болезни, возможность ее скрытого течения, определяемая порой лишь лабораторными тестами, создают трудности в диагностике этого заболевания. Полипрагмазия, полиморбидность патологии, пожилой возраст пациента,

отягощенный аллергологический анамнез являются факторами, способствующими разви- тию осложнений лекарственной терапии. В своей повседневной практике клиницист ежедневно сталкивается с необходимостью дифференциальной диагностики «истинно» болезни и патологического состояния, вызванного лекарствами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Печень наиболее часто подвергается нежелательному воз- действию многих экзогенных факторов, в т. ч. лекарств. В настоящее время известно более 1 тыс. ЛП, обладающих гепа- тотоксичным действием. Лекарственные поражения печени (ЛПП) являются причиной 2–5% всех госпитализаций по поводу желтухи, 40% гепатитов у лиц старше 40 лет и 25–50% всех случаев печеночной недостаточности [1, 2]. Частота фатальных исходов у больных ЛПП и желтухой составляет 9–12% [3]. Необходимо помнить, что почти все без исключения ЛП, метаболизирующиеся в печени, вызывают опреде- ленные изменения, которые могут не сопровождаться изме- нениями функции и развитием заболеваний печени (адаптационные изменения печени) [4].

Можно выделить две основные патогенетические формы поражений печени при действии экзогенных факторов: токсические поражения печени и идиосинкразические поражения печени.

При токсических поражениях печени действующее на организм экзогенное вещество при биотрансформации неполно теряет свою токсичность или в процессе биотрансформации нетоксичного вещества возникают промежуточные или конечные метаболиты, обладающие гепатотоксичными свойствами. Токсичное вещество может непосред- ственно воздействовать на структуру гепатоцита или оказывать опосредованное влияние на метаболические реакции (например, торможение синтеза белка при приеме антибиотиков). Такой тип воздействия является дозозависимым, определяется временем приема препарата и вызывает некро- зы гепатоцитов с невыраженным воспалением. Латентный период короткий и составляет несколько дней. К облигатным гепатотоксичным препаратам относят антидепрессанты, седативные средства, противоязвенные, анаболические стероиды, контрацептивы, антибиотики, противотуберкулезные препараты, цитостатики, салицилаты [1].

Идиосинкразические поражения печени обусловлены иммунными нарушениями, когда вещество или его метаболиты связываются с белком и начинают выступать в роли антигена. Также этот тип поражения печени может быть вызван развитием ненормальной метаболической реакции, образованием патологических транспортных белков и органелл. Такой тип поражения непредсказуем. К препаратам, вызывающим идиосинкразию, относят: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), противодиабетические средства, диуретики, тиреостатические препараты, антипара- зитарные средства, некоторые антибиотики. Традиционно считалось, что такой тип повреждения не зависит от дозы вещества и его метаболитов, непредсказуем, проявляется более выраженной воспалительной реакцией печеночной ткани. Однако последние данные свидетельствуют, что для ряда лекарств идиосинкразическое повреждение печени дозозависимо [3]. Это наблюдается при приеме амоксициллин/клавуланата, диклофенака, флуклоксациллина и др. Латентный период между приемом лекарства и появлением идиосинкразии может колебаться от нескольких дней до нескольких месяцев.

Выделяют генетические и негенетические факторы риска развития лекарственной идиосинкразии. К негенетическим факторам относят: пол, возраст, дозу препарата, лекарственный метаболизм, лекарственное взаимодействие, алкоголь и сопутствующие заболевания. Так, молодой возраст повышает вероятность ЛПП при употреблении вальпроевой

кислоты и аспирина. С возрастом повышается частота ЛПП при лече- нии эритромицином, галотаном, изониазидом, нитрофура- ном, флуклоксациллином. Женский пол также является еще одним фактором риска развития ЛПП. В сообщении M.I. Lucena et al. 90% пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью относились к женскому полу [5]. H. Zimmerman наблюдал аутоиммунный компонент ЛПП исклю- чительно у женщин [6].

Многочисленными научными исследованиями доказано, что гепатотоксичность лекарств тесно связана с их метаболитами, скорость образования которых определяется фенотипом ацетилирования. Гентипирование гена NAT 2 (ариламин-N-ацетилтрансферазы 2) позволило определить фенотип ацетилирования за одно измерение и количествен- но определить уровень ацетилирования у индивидуума. Этот метод предлагается для количественной оценки скорости ацетилирования у человека и более точного предсказания риска от применения ЛП. Снижение скорости ацетилирова- ния веществ повышает риск их токсичности [7, 8].

Изучение полиморфизма HLA (humanleucocyteantigens – антигены лимфоцитов человека) выявило значение некоторых генов в развитии либо предрасположенности, либо устойчивости к токсическому действию ЛП. Так, A.K. Daly et al. на когорте европейских пациентов определили 80-кратный риск токсичности флуклоксациллина в случае полиморфиз- ма HLA-B*5701.88 [9]. S.K. Sharma et al. выявили повышенный риск токсичности противотуберкулезных препаратов у паци- ентов с HLA-DQB1*0201 [10]. Носители HLA-B*1502 имеют повышенный риск развития карбамазепининдуцированного синдрома Стивенса – Джонсона и токсического эпидермаль- ного некроза [11].

Показано, что у пожилых людей снижается клиренс лекарственных веществ за счет физиологического уменьше- ния печеночной паренхимы (на 600–650 г), печеночного кровотока (на 30–35%) и псевдокапилляризации, а также уменьшения активности микросомальной монооксидазной системы при незначительном изменении конъюгации препаратов. Это способствует увеличению длительности дей- ствия циркулирующих лекарств и изменению их распределения, кумуляции определенных препаратов, увеличению побочных реакций, что повышает риск передозировки ряда препаратов (дигоксина, антибиотиков, теофиллина, блокато- ров Н2-рецептов гистамина и др.). Установлено, что у пациентов пожилого возраста стартовые дозы лекарств, метаболизирующихся в печени, должны быть на 30–35% меньше, чем у пациентов среднего возраста [12].

Виды лекарственных поражений печени: острый гепатит, хронический гепатит, стеатогепатит, холестаз (канальцевый, паренхиматозно-канальцевый, внутрипротоковый), склерозирующий холангит, гранулематозное поражение печени, фиброз, цирроз, поражение сосудов (расширение синусои- дов, пелиоз, веноокклюзионная болезнь, обструкция ворот- ной вены, обструкция печеночной вены), опухоли (фокальная нодулярная гиперплазия, аденома, гепатоцеллюлярная карцинома).

ЛПП классифицируется как гепатоцеллюлярное, холе- статическое или смешанное, согласно критериям, установленным Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (табл. 1).

Таблица 1. Классификация лекарственного поражения печени [13, 14]

Гепатоцеллюлярное повреждение	Изолированное повышение АЛТ >2 норм или АЛТ/ЩФ >5 норм
Холестатическое повреждение	Изолированное повышение ЩФ >2 норм или ЩФ/АЛТ >2 норм
Смешанное повреждение	Повышение АЛТ и ЩФ и 2<АЛТ/ЩФ<5
Острое повреждение	Длительность изменений <3 мес.

Хроническое повреждение	Длительность изменений >3 мес.
Хроническое заболевание печени	Только после гистологического подтверждения
АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза	

Наиболее крупные базы данных, относящиеся к ЛПП, в настоящее время находятся в США и Испании – the United States Drug Induced Liver Injury Network, DILIGEN (с 2003 г.) и the Spanish DIL Iregistry (с 1994 г.). Кроме того, регистра- ция всех случаев гепатотоксичности осуществляется экс- пертами фармакологического надзора, входящими в Шведский консультативный комитет по изучению нежелательных эффектов лекарственных препаратов (SADRAC) и в проект EUDAGRENE [16]. Такое сотрудничество обе- спечивает возможность согласовать диагностические кри- терии, терминологию и усовершенствовать знания в обла- сти этой патологии.

Согласно испанским исследованиям, наиболее часто ЛПП вызывают противоинфекционные средства (32%), препараты, воздействующие на ЦНС (17%), на опорно-двигательный аппарат (17%), желудочно-кишечный тракт – ЖКТ (10%).

Французские исследователи C. Sgro et al. [17] зарегистри- ровали 34 случая ЛПП в области с населением 81 301 человек. Основными гепатотоксичными препаратами были: антибиотики, психотропные, гиполипидемические и НПВП.

Имеет место географическая составляющая в частоте встречаемости ЛПП, вызванных определенными препаратами [18, 19]. Если в Европе лидирующие позиции занимают антибиотики, то в Индии – противотуберкулезные препараты, а в Китае – лекарственные средства на основе трав (табл. 2).

Клиническая картина заболеваний печени, вызванных приемом лекарств, разнообразна и определяется типом поражения печени. Поражение печени может стабилизироваться или регрессировать при прекращении приема гепатотоксичных препаратов, улучшая ее функциональное состояние, но эволюция гистологических изменений в печени происходит значительно медленнее. Продолжение же приема лекарств может приводить к прогрессированию процесса и формированию хронического гепатита (ХГ) с исходом в цирроз печени, формируя печеночную недостаточность [20].

Клинические проявления лекарственной гепатопатии можно разделить на общие и специфичные для поражения печени. К симптомам, нацеливающим на поиск лекарственной природы поражения печени, относят лихорадку, экзантему, синдром Стивенса – Джонсона (злокачественная экссудатив- ная эритема), артралгии и миалгии, ринит и конъюнктивит, кожный зуд, расчесы, лимфаденопатию, эозинофилию, лейкопению, диарею, потерю аппетита, тошноту.

Необходимо помнить, что в связи с медикаментозным поражением печени или на фоне его может развиться любое из известных заболеваний печени. В большинстве таких случаев морфологическая картина настолько сходна с таковой при поражениях печени другого происхождения, что на основании лишь гистологического изучения диагноз ятрогенного заболевания печени не может быть установлен [1, 4].

Характерными, но неспецифичными морфологическими изменениями являются повреждение желчных протоков, эозинофильные инфильтраты, гранулемы, перивенулярные некрозы, холестаз.

Диагностика лекарственного поражения печени основы- вается на анамнестических данных (прием гепатотоксических препаратов или наличие лекарственной непереносимости в

прошлом). Этот диагноз ставится преимущественно путем исключения других причин (вирусные, алкогольные, аутоиммунные гепатиты).

Международные критерии оценки ЛПП включают:

1. наличие временных интервалов между приемом пре- парата и развитием гепатотоксической реакции (предполо- жительно 5–90 дней);
2. течение реакции после отмены препарата (снижение уровня печеночных ферментов на 50% в течение 30 дней для гепатоцеллюлярного и 180 дней – для холестатического поражения);
3. исключение альтернативных причин – путем тщатель- ного обследования, включая биопсию печени;

Таблица 2. Роль различных групп препаратов в раз- витии ЛПП в некоторых странах мира

Страны	Препараты
Испания	Антибиотики – 32%, психотропные – 17%, воздей- ствующие на опорно-двигательную систему – 17%, на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) – 10%, про- тивотуберкулезные – 7,2%
Швеция	Антибиотики – 27%, НПВП – 4,8%
США	Антибиотики – 45%, психотропные – 15%, иммуно- модуляторы – 5%, анальгетики – 5%
Япония	Антибиотики – 14,3%, психотропные – 10,1%, НПВП – 9,9%, травы – 7,1%
Индия	Противотуберкулезные – 58%, противоэпилепти- ческие – 11%, психотропные – 5,4%, противоле- прозный препарат Дапсон – 5,4%
Россия	Антибиотики – 32,1%, сердечно-сосудистые сред- ства – 20,2%, противотуберкулезные – 15–20%

Основные задачи лечения печеночной гепатопатии – своевременная отмена препарата, вызвавшего нежелательные явления (промывание желудка, клизмы, форсированный диу- рез, эфферентные методы), введение антидотов (силибинин, N-ацетилцистеин, дефероксамин), применение антиоксидантов (каротин, витамины Е и С, полифенол, препараты цинка, селен и др.).

В связи с кумулятивным действием многих гепатотоксичных препаратов, а также медленным регрессом патологических морфологических изменений в печени, особенно актуальным становится использование гепатопротекторов.

Гепатопротекторы – препараты патогенетической направленности, препятствующие повреждающему воздействию экзогенных или эндогенных факторов на печень, усиливающие ее функцию и способствующие репаративным процессам в гепатоцитах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛПП в большинстве случаев является обратимым и регрессирует после отмены препарата. Большая часть больных с ЛПП и желтухой выздоравливают после начала лечебных мероприятий, около 9–10% больных умирают или нуждаются в трансплантации печени. Прогноз значительно ухудшается при наличии коагулопатии и энцефалопатии [15]. В повседневной клинической практике необходимо учитывать клинически бессимптомные варианты ЛПП, накопление ЛП в жировой и печеночной ткани после его отмены и часто отсроченные признаки поражения печени.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global status report on alcohol and health, WHO, Geneve (2014).
2. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Дисс. докт. мед. наук. М., 2003.
3. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М., 2000. 411 с.
4. Арутюнов Г.А., Кафарская Л.И., Власенко В.К. и др. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность 2004. Т. 5. № 5. С. 224–9.
5. Белоусов Ю.Б. Атеросклероз. М., 1998.
6. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению // Фарматека 2003. № 10. С. 31–9.
7. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит. В кн. Болезни печени и желчевыводящих путей. Изд. 2-е / Под ред. Ивашкина, 2005. С. 205–16.
8. Волчкова Е.В., Лопаткина Т.Н., Сиволап Ю.П. Поражение печени в наркологической практике. М., 2002.
9. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А. Дислипопротеидемии: клиника, диагностика, лечение. М., 2000. 47 с.
10. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Краткие Российские рекомендации. Разработаны группой экспертов секции атеросклероза ВНОК. М., 2005. 20 с.
11. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, III пересмотр, 2007 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007. № 6 (3).
12. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Черкашова Е.А., Ефремов Л.И. Статиновый гепатит // Трудный пациент 2009. Т. 7. № 4. С. 44–9.
13. Исаков В.А. Статины и печень: друзья или враги? // Клиническая гастроэнтерология и гепатология 2008. № 1 (5). С. 372–74.
14. Карнаушкина М.А. Бронхиальная проходимость у больных крапивницей и токсикодермией. Дисс. канд. мед. наук. М., 1997.
15. Н. В. Говорин, А. В. Сахаров, Алкогольная смертность, «Иван Федоров», Томск, Чита (2012).
16. А. Л. Коваленко, А. Ю. Петров, Д. С. Суханов и др., Эксперим. и клин. фармакол., **74**(1), 32 – 35 (2011).
17. Т. В. Сологуб, Л. Г. Горячева, Д. С. Суханов и др., Клин. мед., **88**(1), 62 – 66 (2010).
18. Т. В. Сологуб, Д. С. Суханов, А. В. Петров и др., Эпидемиол. и инфекц. болезни, № 1, 61 – 64 (2010).

19. С. Г. Хомерики, Н. М. Хомерики, Consilium medicum. Гастроэнтерология, № 1, 27 – 34 (2012).

20. Ю. Р. Шифф, М. Ф. Соррэл, У. С. Мэддрей, Болезни печени по Шиффу. Цирроз печени и его осложнения, трансплантация печени, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2010).

